UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1948 N° 110

Contribution à la Recherche et au Traitement des porteurs de germes diphtériques

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Novembre 1948

PAR

A. LAFOURCADE

MEMBRES DU JURY... MM. ANDRIEU *Président.*
BAISSET
GÉRAUD
LASSERRE
} *Assesseurs*
DARDENNE, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
R. LION
2, Rue Romiguières, 2
1948

CONTRIBUTION A LA RECHERCHE ET AU TRAITEMENT DES PORTEURS DE GERMES DIPHTÉRIQUES

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen	CALVET
Assesseur	LEFEBVRE
Doyens honoraires	BARDIER GORSE

Professeurs honoraires

MM. RISPAL, MERIEL, CAUBET, RIBAUT, MAURIN, ARGAUD, DALOUS, LAFFORGUE, SERR GARIPUY CLERMONT

PROFESSEURS

	MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER
Clinique médicale	TAPIE ROQUES
Clinique obstétricale	GUILHEM
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Chimie et toxicologie	BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE
Anatomie	VALLOIS LAZORTHES
Histoire naturelle	DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)

	MM.
Pharmacie	CAUJOLLE
Pathologie interne	MOREL
Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Matière médicale	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.)
Anatomie pathologique	FABRE (J.),
Cliniq. oto-rhino-laryngologique et chirurgie maxillo-faciale.	CALVET
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Chimie biologique	VALDIGUIE.
Médecine légale et Médecine du travail	PLANQUES
Histologie et embryologie	BROUSSY.
Médecine du Travail	BOUNHOURE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie ..... M. BAISSET, Obstétrique ..... GUILHEM
Anatomie ..... COULOUMA.

AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	N
Histologie	BIMES, ch. des f.
Médecine	GADRAT, DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.),
Ophtalmologie	DEODATI.
Physique Médicale	MARQUES.

	MM.
Chirurgie	GRIMOUD, RIEUNAU, DIEULAFÉ, DAMBRIN (P.).
Pharmacie	COUTURIER.
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.
Histoire Naturelle Pharmaceutique	Mme DULUCQ-MATHOU.
Odonto-Stomatologie	CADENAT

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GUILHEM
Cours d'anatomie aux élèves sages-femmes	GUILHEM
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie biologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie minérale	BLANC
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX,
Législation pharmaceutique	BGUISSET
Clinique de la tuberculose	MOREL (L.) DAMBRIN (P.)
Microbiologie	BOUISSET

	MM.
Parasitologie	LASSERRE
Botanique et cryptogamie	Mme DULUC-MATHOU.
Chimie analytique	BLANC
Hydrologie et géologie	ASTRE
Médecine Sociale et du Travail.	BOUNHOURE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS
Pharmacodynamie	BOUNHOURE.
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES,
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX.

Secrétaire de la Faculté .... DUCROS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération du 12 mai 1891.)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1948 N° 110

Contribution à la Recherche et au Traitement des porteurs de germes diphtériques

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Novembre 1948

PAR

A. LAFOURCADE

MEMBRES DU JURY... MM. ANDRIEU *Président.*
BAISSET
GÉRAUD *Assesseurs*
LASSERRE
DARDENNE, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
R. LION
2, Rue Romiguières, 2
1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MA MERE ET A MON PERE

Je leur dédie ma thèse, faible témoignage de ma profonde affection, eux qui m'ont tout donné et à qui je dois tout.

A TOUS MES PARENTS

A LA MEMOIRE DE MON CAMARADE

Jacques CORDONNIER

Médecin de la Ire Armée Française

tué durant la Campagne d'Alsace

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur ANDRIEU

Professeur de Bactériologie et d'Hygiène

En remerciements pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse dont il nous a confié le sujet et pour l'enseignement qu'il nous a donné durant le stage d'externe que nous avons effectué dans son service.

A NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le Professeur BAISSET

Professeur de Physiologie

Dont la bienveillante sympathie nous fut toujours précieuse : à la Faculté, dans la Résistance, dans l'Armée.

Monsieur le Professeur GERAUD

Témoignage de notre respectueuse reconnaissance pour son enseignement et pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de juger notre travail.

Monsieur le Docteur LASSERRE

Chargé de Cours à la Faculté

Pour le cordial et bienveillant intérêt qu'il nous a toujours témoigné. Qu'il trouve ici l'assurance de notre vive gratitude.

Monsieur le Professeur DARDENNE

En témoignage de notre respectueuse sympathie.

A Monsieur le Docteur Jacques MONNIER

En témoignage de gratitude pour l'aide si précieuse qu'il nous a apportée pour l'élaboration et la composition de ce travail.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX

ET DE LA FACULTE DE TOULOUSE

A TOUS MES CAMARADES D'ETUDE

Introduction

De tous les milieux auxquels les individus peuvent puiser les germes infectieux, le milieu humain est certes le plus important à envisager. En effet, il est évident que les sujets atteints de maladies infectieuses sèment autour d'eux les germes pathogènes qu'ils hébergent.. Suivant la localisation habituelle des virus spécifiques, c'est par la bouche, le rhino-pharynx, l'intestin ou les urines qu'ils souillent tout ce qui se trouve à leur contact. Mais on a appris à connaître que bon nombre d'affections pouvaient se propager par des individus qui ayant toutes les apparences de la santé portent en eux des germes spécifiques.

On les a désignés sous le terme de « **porteurs de germes** ».

On en connaît plusieurs sortes.

— Dans un premier cas, il s'agit d'individus qui hébergent des bacilles spécifiques avant l'éclosion des premiers symptômes de l'affection qu'ils doivent déterminer quelques jours après.

Ce sont « **les porteurs précoces** ».

— Une autre catégorie comprend les sujets convalescents d'une maladie infectieuse, cette

maladie infectieuse pouvant être soit nettement caractérisée, soit restée méconnue en raison de sa bénignité.

On les a désignés sous le nom de « **porteurs convalescents** ».

Ils conservent et sèment le germe spécifique pendant une durée variable. Aussi les a-t-on divisés en « **porteurs temporaires** » et « **porteurs chroniques** ».

— Enfin, dans une troisième catégorie, on range des sujets qui n'ont présenté et ne présentent ultérieurement aucun symptôme de l'affection envisagée. Ils en disséminent cependant le virus autour d'eux.

Ce sont « **les porteurs sains à proprement parler** ».

Le problème qui se posait alors était de savoir si les bacilles spécifiques hébergés par ces porteurs sains étaient de simples saprophytes vivant en permanence chez certains individus ou s'ils étaient le résultat d'une contagion antérieure.

Les nombreux travaux exécutés à ce sujet sont arrivés à établir de la façon la plus formelle que les porteurs de germes spécifiques les avaient contractés par contagion.

Un autre problème qui se posait était de savoir si ces microbes le plus souvent non dangereux pour le porteur lui-même, étaient susceptibles de provoquer chez d'autres sujets une affection bien caractérisée.

La question paraît, à l'heure actuelle jugée. Ces porteurs sont en même temps des semeurs permanents ou intermittents de bacilles pathogènes. Ils sont par là même susceptibles d'entraîner la

contagion directe par les contacts interhumains et la contagion indirecte par la souillure spécifique qu'ils déversent dans les milieux extérieurs.

Il en résulte donc que les porteurs de germes constituent les traits d'union ignorés qui relient entre elles les atteintes paraissant les plus indépendantes les unes des autres.

Nous voyons par là la grosse importance que revêt le dépistage et le traitement de ces porteurs de germes qui contribuent à essaimer les diverses maladies.

Parmi ces maladies, il en est une dans laquelle les porteurs de germes jouent un très grand rôle et contribuent pour une large part à sa dissémination. Je veux parler de la

Diphtérie.

Sous le terme de diphtérie, on entend actuellement l'ensemble des manifestations déterminées par le bacille de Klebs-Lœffler. Cette définition étiologique doit se substituer aux anciennes définitions cliniques qu'elle élargit considérablement. En effet, à côté des diphtéries pharyngées, on a appris à connaître de nombreuses autres localisations.

Cette grave affection, s'il ne nous est plus donné de la voir se manifester sous la forme de vastes épidémies, telle celle qui frappa la France de 1745 à 1750, sévit encore en permanence à l'état endémique avec quelques recrudescences d'origine saisonnière qui font d'elle une affection endémo-épidémique.

Il est certain que cet état est dû pour une

grande part à la présence des porteurs de germes.

Ici encore il nous faut parler :

— de porteurs précoces;

— de porteurs convalescents;

— de porteurs sains à proprement parler.

Les porteurs précoces sont comme nous l'avons dit des sujets qui sont en incubation de diphtérie. Ils ont reçu de la source contaminante le bacille de Lœffler qui pullule sur les muqueuses avant de provoquer les premières lésions classiques de la diphtérie. Pendant toute cette phase préparatoire où il est infecté mais non encore malade, le sujet porteur sème assurément des bacilles autour de lui. A vrai dire le danger que de tels sujets font courir à l'entourage est assez minime dans le cas de la diphtérie puisque l'incubation souvent très courte ne dure que 24 à 48 heures. Cependant, elle peut être plus longue. Roger, Peter, la font osciller entre 2 et 8 jours, et Scheller (20) affirme même qu'elle peut durer 2 à 3 semaines avant l'entrée en scène des premiers symptômes de l'affection.

Le rôle des porteurs convalescents a été entrevu depuis fort longtemps, puisque dès 1858 Peter les accusait de créer des foyers de diphtérie et plus tard, Roux et Yersin démontrèrent la persistance souvent prolongée du bacille diphtérique dans la gorge des dipthériques guéris.

Mais le laboratoire a pu apporter la preuve que dans cette maladie aussi il existait des sujets sains portant le bacille de Lœffler dans leur gorge.

Les dangers que ces porteurs précoces, conva-

lescents ou sains font courir à leur entourage est évident.

Pour mesurer ces dangers, il importe de serrer le problème de plus près et d'étudier :

— la virulence des germes disséminés par les porteurs;
— la fréquence des porteurs de germes;
— la durée du séjour des bacilles dans la gorge des porteurs.

1. Virulence des germes disséminés par les porteurs.

Les auteurs donnent en général peu de renseignements sur ce point et d'autre part les statistiques n'ont qu'une valeur toute relative car il ne faut pas oublier que la virulence d'un bacille est un facteur essentiellement variable et qu'un bacille virulent peut devenir non virulent très rapidement.

En général cependant les porteurs de germes convalescents portent plus souvent des germes virulents que les porteurs sains. Doull et Hilario Lara (20) concluent de leurs calculs que les chances de contamination sont treize fois plus grandes lorsqu'on est en contact avec un malade que lorsqu'on est en contact avec un porteur sain. C'est dire qu'ils estiment que la virulence moyenne des germes disséminés par les porteurs sains est treize fois plus faible que la virulence moyenne de bacilles portés par les malades. Mais cependant, il est certain de nos jours que ces porteurs sains sont capables de semer l'infection diphtérique sous toutes ses formes, depuis la

forme la plus effacée jusqu'à la forme la plus tapageuse.

2. Fréquence des porteurs de germes.

Mais si les bacilles disséminés par les porteurs sains sont en général de virulence atténuée, il n'en reste pas moins que vu leur nombre, les porteurs de germes constituent un danger certain.

Cette fréquence des porteurs de germes est naturellement variable avec le milieu où sont faites les recherches. En outre, il semble que les porteurs de germes soient plus fréquents chez les nourrissons.

a) Dans les milieux non contaminés, on peut admettre avec Frideman, les chiffres suivants (20) :

— ensemble de la population : 1 à 2 %;
— population scolaire : 1 à 5 %;
— nourissons : 20 à 30 %.

b) Dans les milieux contaminés, la fréquence des porteurs de germes est naturellement plus grande :

— famille de malades : 20 à 50 % (Sacquepée [78]).
— hôpitaux d'enfants : 12 % (Sacquepée).
— personnel hospitalier : 10 % (Graham et Smith).

De même K. Lachowicz rechercha les porteurs de germes diphtériques chez 402 enfants âgés de 0 à 4 ans et hospitalisés dans un asile de Varsovie. Il trouva parmi ces enfants : 30,3 % porteurs de germes sains.

3. Durée du séjour des bacilles dans la gorge des porteurs.

Ce facteur est très important pour apprécier le rôle des porteurs de germes dans la dissémination de la diphtérie.

Mais il présente un autre intérêt. En effet, il nous permettra tout à l'heure de comparer le temps nécessaire à la stérilisation par les différents procédés à la durée moyenne de la stérilisation spontanée.

Malheureusement, les chiffres donnés par les différents auteurs sont loin de concorder.

Dudley admet une moyenne de 8 à 10 jours.

Dopter (20) donne une moyenne de 23 jours et indique 80 % d'examens négatifs au bout d'un mois.

Lesnes et Artin donnent une durée moyenne de 28 jours.

Martin constate la disparition des germes dans deux tiers des cas au bout d'un mois (52).

Il semble qu'il faille ici distinguer entre porteurs convalescents et porteurs sains, la disparition étant plus longue chez les premiers.

Costa, Troisier et Dauvergne (14) fournissent la statistique suivante :

— Porteurs convalescents :

Dans 35 % des cas, les germes sont disparus au quinzième jour;

Dans 56 % des cas, les germes sont disparus au trentième jour.

— Porteurs sains :

Dans 50 % des cas, les germes sont disparus au huitième jour;

Dans 80 % des cas, les germes sont disparus au trentième jour.

Voici en outre une statistique recueillie par le Professeur Andrieu etablie sur cinq années.

— La première année, sur 121 porteurs convalescents : 49 ont été débarrassés de leurs germes en 1 semaine; 13, en 2 semaines; 27, en 3 semaines; 21, en 4 semaines; 11, en 2 mois.

Cette même année sur 77 porteurs de germes sains : 42 ont été débarrassés de leurs germes en 1 semaine; 6, en 2 semaines; 9, en 3 semaines; 12, en 4 semaines; 5, en 2 mois; 3, après 3 mois.

— La deuxième année, sur 75 porteurs convalescents : 33 ont été débarrassés de leurs germes en 1 semaine; 15, en 2 semaines; 11, en 3 semaines; 10, en 4 semaines; 5, en 2 mois; 4, après 3 mois.

La même année, sur 81 porteurs sains : 44 ont été débarrassés de leurs germes en 1 semaine; 15, en 2 semaines; 8, en 3 semaines; 9, en 4 semaines; 7, en 2 mois.

— La troisième année, sur 82 porteurs convalescents : 21 ont été débarrasés de leurs germes en 1 semaine; 14, en 2 semaines; 15, en 3 semaines; 13, en 4 semaines; 16, en 2 mois; 3, après 3 mois.

La même année, sur 52 porteurs sains : 20

ont été débarrassés de leurs germes en 1 semaine; 11, en 2 semaines; 6, en 3 semaines; 7, en 4 semaines; 5, en 2 mois; 3, après 3 mois.

— La quatrième année, sur 122 porteurs convalescents : 53 ont été débarrassés de leurs germes en 1 semaine; 6, en 2 semaines; 18, en 3 semaines; 19, en 4 semaines; 25, en 2 mois; 1 a été débarrassé de ses germes après 3 mois.

La même année, sur 76 porteurs sains : 17 ont été débarrasés de leurs germes en 1 semaine; 33, en 2 semaines; 6, en 3 semaines; 9, en 4 semaines; 9, en 2 mois; 2, en 3 mois.

— Enfin, la dernière année, sur 90 porteurs convalescents : 32 ont été débarrassés de leurs germes en 1 semaine; 11, en 2 semaines; 7, en 3 semaines; 14, en 4 semaines; 21, en 2 mois; 5, après 3 mois.

La même année sur 84 porteurs sains : 20 ont été débarrassés de leurs germes en 1 semaine; 21, en 2 semaines; 18, en 3 semaines; 11, en 4 semaines; 9, en 2 mois; 5, après 3 mois.

De cette statistique, il ressort qu'en général la disparition des bacilles est plus longue chez les porteurs convalescents que chez les porteurs sains Cependant, il est quelques cas heureusement rares où le bacille diphtérique demeure pendant des mois dans la gorge des sujets sains.

De plus, nous voyons qu'il est difficile de fixer une durée moyenne à la présence de bacilles dans la gorge des porteurs de germes. Il existe de grandes variations individuelles. Cer-

tais facteurs locaux ne sont sans doute pas sans importance : hypertrophie amygdalienne, végétations adénoïdes, infections chroniques du cavum. Dans le même ordre d'idées, Courtois note la stérilisation beaucoup plus difficile chez les nourrissons hérédo-syphilitiques.

Recherche des porteurs de germes diphtériques

L'étude précédente nous permet d'apprécier l'importance des porteurs de germes dans la dissémination de la diphtérie. Ces individus constituent un danger permanent non seulement pour la population toute entière, mais surtout dans leur entourage, pour leur famille, pour les agglomérations fermées dans lesquelles ils peuvent vivre : casernes, écoles...

Il convient donc de savoir les dépister.

— Et tout d'abord où devra-t-on rechercher les porteurs de germes?

On examinera d'abord les convalescents de diphtérie. Ce sont eux qui comme nous l'avons vu recellent les germes diphtériques les plus virulents. Ce sont eux qu'il importe de stériliser d'abord et on ne devrait jamais suspendre l'isolement d'un diphtérique avant de s'être assuré qu'il n'est plus porteur de germes.

C'est ensuite dans l'entourage immédiat du malade et en particulier chez les enfants que l'on recherchera les porteurs sains. En outre, on a

des chances de trouver de nombreux porteurs sains chez les angineux chroniques, dans le personnel médical et chez les infirmières.

Evidemment il est difficile de poursuivre des recherches systématiques dans une population toute entière, mais en temps d'épidémie, il sera profitable de pratiquer ces recherches sur certains groupes d'individus vivant constamment ensemble : enfants d'une même crèche, internes d'un même collège, soldats d'une même caserne.

— Comment effectuer cette recherche?

Les prélèvements se feront le plus souvent au niveau de l'arrière gorge et des amygdales, mais chez le nourrisson le plus important sera de faire un prélèvement nasal.

La recherche se fera toujours par examen des cultures sur sérum de bœuf coagulé. Ces cultures mises à l'étude à 37° devront être examinées au bout de 18-24 heures au plus tard. Si l'examen est négatif, il doit être fait à nouveau au bout de 48 heures.

Il est parfois difficile de distinguer le bacille diphtérique des bacilles pseudo diphtériques, c'est-à-dire du bacille de Hoffman et du « bacillus cutis communis ».

CARACTERES DU BACILLE DE KLEBS-LOEFFLER

A) Aspect.

1. Dans les fausses membranes dont ils occupent la zone superficielle, les bacilles diphtériques plus ou moins mélangés aux saprophytes de la

bouche, se présentent souvent groupés en amas formant de véritables buissons constitués par des bâtonnets de longueur variable droits ou incurvés, renflés parfois, toujours arrondis aux extrémités.

2. Dans les cultures :

Le bacille diphtérique est moins polymorphe en ce qui concerne la longueur pour une culture donnée. Mais dans des cultures de provenance différente on peut en distinguer trois variétés :

— Longue (4 à 5 μ) avec groupements en « paquets d'épingles ».

— Moyenne (3 à 4 μ) avec disposition en « palissades » plus ou moins disloquées en V.

— Courte (2 μ), aspect cocobacillaire formant aussi des palissades et des V.

B) Coloration.

1. Il prend le Gram, mais le tient mal si la décoloration par l'alcool est un peu poussée.

2. Il montre des granulations d'autant plus nombreuses qu'il est plus long.

3. Par des colorations spéciales on peut mettre en évidence sur des bacilles prélevés dans une culture jeune des granulations métachromatiques ou corpuscules polaires.

C) Caractères des cultures sur les milieux de choix.

Cultures en aériobose.

1. Bouillon Martin. — En 24 heures, le bouillon se trouble et il se forme un voile mince à la

surface qui se déchire et tombe en partie au fond du tube. En même temps, de petits grumeaux se déposent sur les parois et une masse blanchâtre, visqueuse, se dépose.

2. Sérum coagulé. — En 16 à 18 heures apparaissent des colonies arrondies de la grosseur d'une tête d'épingle blanchâtres ou grisâtres, opaques, surélevées au centre, à surface sèche et finement granuleuse, à bords nets et légèrement translucides.

Cultures en anaérobiose.

En gélose profonde les colonies sont également réparties tout le long de la piqûre d'ensemencement.

D) **Action fermentative sur les sucres.**

Elle varie suivant les milieux employés.

— En milieu de Thiel la fermentation du glucose serait seule constante.

— En milieu de Rothe, on obtiendrait de façon constante la fermentation du glucose et de la lévulose.

— En « milieu horizon » de Costa, Troisier et Dauvergne, on obtiendrait la fermentation du glucose, du lévulose, du maltose et du galactose.

Ce qu'il faut retenir, c'est qu'en milieu solide le bacille diphtérique fait fermenter de façon constante le glucose et jamais le saccharose.

E) **Virulence.**

Elle est très variable mais d'une façon générale L. Martin a montré que les formes longues

étaient plutôt plus virulentes que les formes courtes.

F) Enfin signalons qu'il existe une action hémolysante des cultures en bouillon.

CARACTERES DU BACILLE D'HOFFMAN

A) **Aspect.**

C'est un bacille court, en losange, en fer de lance, en navette (Barbier), en grain d'orge (Martin). Il est toujours plus trapu et se dispose toujours plus régulièrement que le bacille de Klebs-Lœffler.

B) **Coloration.**

Il tient assez bien le Gram.

Il n'est pas granuleux avec des colorations légères et présente au plus une bande claire transversale.

Les corpuscules polaires existent rarement et ne sont jamais bien nets quand ils existent.

C) **Cultures.**

En aériobose.

1. Bouillon Martin. — Il n'y a pas de voile mais une collerette épaisse.

2. Sur sérum coagulé. — Colonies transparentes plates, jaunâtres, humides, souvent ovalaires à grand axe dans l'axe du tube, à contours moins réguliers que ceux du bacille diphtérique. Le centre n'est ni surélevé ni opaque.

En anaérobiose.

Le bacille d'Hoffman aérobie strict ne pousse

que dans la zone supérieure de la gélose de Veillon.

D) **Action fermentative.**

Elle est nulle. Le bacile d'Hoffman ne fait fermenter aucun sucre.

E) **Virulence.**

Le bacille d'Hoffman n'a aucune virulence. Au maximum, il peut provoquer un œdème léger et passager au point d'innoculation. Il ne produit pas de toxine.

F) Enfin ses cultures en milieu liquide n'ont pas d'action hémolysante.

CARACTERES DU « BACTERIUM CUTIS COMMUNE »

Il a les mêmes caractères morphologiques et de culture que le bacille de Klebs-Lœffler mais il ne donne pas de voile en bouillon, il se comporte généralement en aérobie strict. Il fait fermenter le saccharose et généralement pas le glucose.

Il n'est ni virulent, ni toxigène.

Pratiquement, le diagnostic bactériologique reposera sur l'aspect, les caractères de coloration et de culture des germes.

Le diagnostic du bacille de Klebs-Lœffler avec le « Bacterium cutis » serait très difficile si ce dernier était fréquent. Heureusement, il n'existe jamais dans la gorge et on ne le rencontre que sur la peau, sur la conjonctive et sur les mu-

queuses dans le voisinage immédiat des orifices naturels. Il peut donc constituer une cause d'erreur qui semble pourtant minime dans les ensemencements du nez tel qu'on le pratique habituellement chez le nourrisson pour la recherche des porteurs de germes.

Le diagnostic avec le bacille d'Hoffman se pose pour les formes courtes. Avec un peu d'habitude l'aspect des deux germes n'est jamais tout à fait le même. Pourtant dans les cas douteux, il sera utile de poursuivre l'identification par l'étude des fermentations.

La recherche des porteurs a été très combattue par un certain nombre d'auteurs qui ont dressé contre elle plusieurs objections.

— Cette mesure, a-t-on dit, est irréalisable quand elle doit-être appliquée à de nombreux individus.

Il est vrai qu'en pareil cas, les recherches sont longues et laborieuses, mais qu'est-ce en comparaison du nombre de vies humaines que l'on sauvera par le dépistage d'un seul de ces porteurs.

— Cette mesure est souvent considérée comme inutile parce que certains considèrent encore que les porteurs de germes ne sont dangereux ni pour eux, ni pour leur entourage.

Actuellement, de très nombreuses publications ont montré que les porteurs sains tout comme les porteurs convalescents sont capables de semer l'infection diphtérique sous toutes ses formes : depui la forme la plus effacée jusqu'à la forme la plus tapageuse.

— Enfin la recherche des porteurs, disait-on encore récemment, peut-être évitée quand on

utilise la sérothérapie préventive pour enrayer l'épidémie.

C'est une erreur qu'il convient de redresser immédiatement, car le sérum antitoxique à titre préventif n'a jamais fait disparaître le bacille de la gorge. D'ailleurs les sujets naturellement immunisés (réaction de Shick négative) peuvent héberger du bacille virulent et J. Renault a cité des exemples montrant leur pouvoir de dissémination indiscutable.

On ne peut terminer ce chapitre sur la recherche des porteurs de germes diphtériques sans signaler que le plus souvent il s'agit de bacille du type « mitis ».

C'est ainsi que K. Lachowicz (40), sur ces 121 enfants de l'asile de Varsovie trouvés positifs, reconnut quatre-vingt-quatorze fois des bacilles du type « mitis ».

De même E. Valli (89), qui en 1939 sur 923 enfants examinés dans une école en a trouvé 3,6 % porteurs de germes diphtériques. Les types de bacille diphtérique trouvés se répartissent ainsi :

— « mitis » : 82,3 %,
— « intermedius » : 11,7 %,
— « gravis » : 5,6 %.

Il en fut de même pour A. Rosa (75) dans sa statistique publiée en 1941.

Mais H. Hertel (33) dans un article publié en mai 1939 indique qu'à Leipzig, la proportion des différents types trouvés a été :

— « mitis » : 11 %,
— « intermedius » : 70 %,
— « gravis » : 19 %.

Quoiqu'il en soit, nous voyons toute l'importance de la recherche des porteurs de germes dihptériques, porteurs qui sont responsables pour une grande part que cette affection soit une maladie endémo-épidémique. Enfin il nous faut citer nue règle dont on ne doit jamais se départir : c'est qu'il faut au moins deux ou trois examens négatifs consécutifs pour s'assurer qu'un sujet n'est plus porteur de germes.

Traitement des porteurs de germes diphtériques

Il ne suffit pas de rechercher et de connaître les porteurs de germes diphtériques, il faut les empêcher de contaminer leur entourage.

Et pour cela que proposer?

I. — ISOLEMENT

Mais cette mesure se heurte à des difficultés très grandes. Si elle est relativement réalisable dans l'armée et encore pour un temps, elle ne l'est guère dans le milieu civil où un individu sain ne se résoudra pas volontiers à une séquestration, à laquelle rien ne peut d'ailleurs le contraindre.

L. Weinstein (92), dans le « Journal of Medical School » du 3 mars 1947, publie dix cas de porteurs de germes diphtériques hospitalisés sur ordre du Conseil d'hygiène en Amérique. Ces sujets ne reçurent aucun traitement. On pratiqua sur ces sujets des prélèvements journaliers.

1 fut stérilisé en 19 jours.

1 au bout de 38 jours.

1 au bout de 43 jours.
1 autre au bout de 49 jours.
et 1 autre après 52 jours.

Les 5 autres étaient encore positifs à leur sortie après 54 jours d'isolement.

Nous voyons donc que cet isolement peut être très long et rares seront, dans notre pays où rien ne les y oblige, les sujets qui l'accepteront.

II. — DESINFECTION

La désinfection a pour but la destruction des germes spécifiques au niveau des muqueuses du porteur de germes.

De nombreux procédés ont été proposés. Les résultats ont été peu satisfaisants.

Nous étudierons ces divers procédés en insistant un peu plus longuement sur les antibiotiques dont la découverte avait permis de très grands espoirs.

Nous classerons ces divers procédés en

— Procédés biologiques.
— Procédés physiques.
— Procédés chimiques.
— Action des sulfamides et des antibiotiques, notamment pénicilline et thyrotricine.

A) Procédés biologiques.

L'existence d'un traitement curatif biologique efficace de la diphtérie orienta presque tout de suite les recherches dans le même sens en ce qui concerne la désinfection des porteurs de germes.

1. La sérothérapie.

On essaya tout d'abord l'injection sous-cutanée de sérum antidiphtérique, mais il s'avéra bien vite que cette méthode ne donnait aucun résultat.

Aussi on chercha bien vite à porter le sérum au niveau même du foyer à désinfecter. Pour cela on fit des instillations de sérum dans les narines, on pulvérisa la gorge des porteurs de germes avec de la poudre de sérum desséché, ou un mélange de sérum et d'eau salée.

Mais là encore les résultats furent décevants. On pensa alors que ces échecs étaient dus au fait que les sérums utilsés étaient des sérums antitoxiques qui n'avaient aucun effet sur le microbe lui-même.

Aussi s'est-on efforcé d'obtenir des sérums doués de propriétés « antimicrobiennes ».

Le plus connu de ces sérums est le sérum antimicrobien de L. Martin (52). Il est obtenu en injectant à un cheval des bacilles de Lœffler chauffés à 100° pendant une heure. Ce sérum peut être appliqué localement ou réduit en pastilles que l'on suce à raison de dix à douze par jour.

Dopter réduisit ce sérum en poudre afin d'avoir une action plus homogène.

Mais de nombreuses publications montrèrent que la durée de la présence des germes n'était que faiblement diminuée et qu'il y avait encore des porteurs résistants.

Le temps moyen de stérilisation pour chaque porteur de germes était encore d'environ vingt jours. D'ailleurs on s'aperçut bientôt que le sérum antiméningococcique stérilisait tout aussi

bien les porteurs de germes diphtériques que le sérum spécifique. Cette constatation paradoxale a fait émettre l'hypothèse que les sérums n'agissaient pas par action spécifique mais peut-être d'une façon mécanique en irritant les muqueuses, en les hyperhémiant. Ces sérums appelaient ainsi au niveau de leur application des phagocytes qui augmentaient ainsi le pouvoir de défense.

D'ailleurs de nombreuses publications montrèrent par la suite le peu d'efficacité de la méthode.

2. **La vaccinothérapie.**

Devant ces échecs multiples, la vaccination a été essayée par Browlie sous forme d'injections sous cutanées d'un vaccin préparé à l'aide de bacilles tués.

H. Yu et A. Towers (96) traitèrent par exemple huit porteurs de germes par un vaccin préparé par chauffage à 60° pendant une heure. Les huit furent guéris « assez rapidement » par des injections sous cutanées de doses croissantes.

Cette méthode fut utilisée en France par Lerebouillet et P. L. Marie (45). Elle produit des réactions, elle est longue car il est nécessaire de faire de nombreuses injections de vaccin. Dans ces conditions, étant donné que fréquemment les germes diphtériques disparaissent spontanément en 25 à 30 jours, la valeur de la méthode apparaît discutable. Elle fut d'ailleurs très vite abandonnée.

3. **Anatoxithérapie.**

V. Lanza et E. Di Fulio (41) préconisèrent en 1939 l'application locale d'anatoxine associée

à l'injection sous cutanée du même corps. D'après eux, dans 83 % des cas, la stérilisation est obtenue en 5 à 13 jours.

4. Germes antagonistes.

Certains auteurs, notamment Duliscouet (102), furent frappés de l'antagonisme qui existe entre certains germes microbiens et le bacille de Klebs-Lœffler.

Dujardin-Beaumetz (101), en 1932, montra que si on ensemence du staphylocoque sur un milieu où sont cultivés des bacilles diphtériques, on enregistre après vingt-quatre heures une disparition progressive des bacilles de Klebs-Lœffler.

Tous les staphylocoques peuvent être doués de cette activité. Duliscouët en a sélectionné trois espèces : « aureus, citreus, albus »; mais il classe dans une catégorie spéciale le staphylocoque blanc. Ce germe déjà signalé par Dujardin-Beaumetz qui lui a donné le nom « d'antibiocoque » est doué d'une activité antagoniste plus grande que le staphylocoque ordinaire.

Il semble que dans une première phase, le staphylocoque exalte la végétabilité du bacille diphtérique, puis dans une deuxième phase la propriété antagoniste s'établit et on assiste à la disparition totale et définitive du bacille de Klebs-Lœffler.

Pour Duliscouët (104), ce staphylocoque produit « une substance lysogène qui arrête le développement de la bactérie ». Ceci est prouvé par certaines expériences faites par cet auteur.

— Les cobayes sont protégés contre une ou

plusieurs doses d'une suspension de bacilles diphtériques lorsqu'ils ont reçu en même temps et au même point un centimètre cube d'une suspension de staphylocoques antagonistes.

— Le même staphylocoque injecté en un autre point de l'organisme est sans effet sur le développement du bacille de Lœffler qui provoque la mort de l'animal.

— Si on injecte au lieu de bacilles diphtériques un bouillon contenant leur toxine, le staphylocoque injecté au même point n'empêche pas la mort de se produire.

On en conclue donc que l'antagonisme ne se manifeste qu'à l'égard de la végétabilité du bacille diphtérique. C'est un antagonisme de croissance et aucunement de fonction puisque l'action de la toxine diphtérique ne s'en trouve aucunement modifiée.

D'autres auteurs signalèrent l'effet antagoniste de nombreux autres germes.

C'est ainsi que fut utilsé le bacille pyocyanique. Puis Lesbre employa le pneumobacille de Friedlander.

Mais les résultats obtenus par ces différents procédés furent bien inconstants et comme l'a bien montré Schitz, il semble que cette méthode produisant une inflammation locale ne soit pas toujours sans danger.

Cependant Ph. Lesbre et A. Merle (49), dans la « Presse Médicale » du 27 octobre 1947, publient d'intéressants résultats obtenus fortuitement par cette méthode à la Maternité de Limoges.

Voici ce qu'écrivent ces auteurs :

« Trois à quatre badigeonnages des amygdales à quarante-huit heures d'intervalles avec des cultures de vingt-quatre heures sur gélose suffirent à faire disparaître en une semaine les bacilles hébergés par quatre porteurs chroniques depuis plus de trois mois. Chez deux de ces sujets, les signes d'une paralysie partielle mais tenace du palais disparurent rapidement après ce traitement.

« Une soixantaine de résultats aussi favorables mais moins démonstratifs furent obtenus sur des porteurs de germes plus récents avec des cultures de staphylocoques blancs. La viscosité des cultures permettait un accrochage facile au niveau des amygdales particulièrement à leur pôle supérieur dans les fossettes sus amygdaliennes. Il était recommandé aux patients de s'abstenir de boissons et d'aliments quatre heures après le badigeonnage.

« Cependant quelques échecs furent enregistrés :

« — Dans un premier cas, le bacille de Lœffler disparut plus lentement, mais le staphylocoque ne put s'acclimater du fait de la présence d'un streptocoque non hémolytique déversé abondamment dans le pharynx par une fistule dentaire.

« — Dans trois autres cas, de grosses amygdales cryptiques ne permirent sans doute pas à l'antagoniste microbien de se développer en profondeur. »

B) **Procédés physiques. La tonsillectomie.**

1. **Air chaud.**

Parmi les procédés physiques, le plus anciennement préconisé est l'air chaud. Ce procédé fut appliqué pour la première fois par Rendu, en 1913, dans le traitement de la diphtérie et par Martin et Dujarric de La Rivière (22) dans la stérilisation des porteurs de germes.

Certains auteurs et notamment Sabrazes et Pauzat ont employé au lieu de l'air chaud, l'oxygène chauffé sous pression. Quoiqu'il en soit, voici en quelques mots la technique utilisée par ces auteurs.

On se sert d'un séchoir électrique auquel on adapte un embout métalique stérilisé ayant 5 cm. de longueur, le diamètre de l'orifice antérieur atteint 15 mm. On commence par vaseliner les lèvres du sujet, on abaisse la langue et on dispose ensuite le séchoir de façon que l'extrémité de l'embout soit placé au niveau de l'orifice buccal. On dirige le jet chaud dans tous les sens, plus particulièrement au niveau des fossettes sus amygdaliennes où les bacilles diphtériques sont en général en plus grande abondance.

On fait ainsi une à deux séances par jour.

Il semble que les résultats soient à peu près comparables à ceux obtenus par l'application locale de sérum antidiphtérique et il est aussi des cas où la stérilisation ne peut être obtenue par cette méthode.

2. **Les Rayons X.**

Wahl, en 1931, essaya la stérilisation des porteurs de germes diphtériques par les Rayons X

chez soixante et onze enfants. Il obtint 53 % de résultats favorables.

Ursula Kraetschell qui rapporte ce fait conclut en se demandant si les enfants soi-disant stérilisés par les Rayons X n'auraient pas vu leurs germes disparaître sans irradiation. Pour cet auteur, on ne saurait envisager la Rœntgenthérapie comme radicale dans la lutte contre les porteurs de germes diphtériques.

Mais par contre les auteurs allemands H. Bychowsky, I. Fraenkel et M. Eisenberg estiment qu'au contraire les Rayons X sont susceptibles de constituer une arme de premier ordre dans la stérilisation des porteurs de germes. Ils firent une bonne étude de cette méthode et traitèrent par elle quatre-vingt-seize porteurs de germes sains. Ils obtinrent environ 85 % de résultats favorables.

Ils employaient la méthode suivante.

Le sujet était en decubitus dorsal, la tête en légère extension. Une irradiation bilatérale était centrée en arrière de l'angle du maxillaire et le cas échéant des deux côtés des ailes du nez.

Ils employaient

— pour les adultes :

filtration : 0,5 zinc + 1 mm. aluminium,
dose : 25 % à 30 % D.E.C.

— pour les enfants :

filtration : 4 mm. A.P.
dose : 10 % à 15 % D.E.C.

Ils faisaient suivant les cas, une, deux ou trois irradiations.

D'autre part, ils n'obtinrent aucune réaction locale ou générale due aux irradiations.

La question a été étudiée en France en octobre 1937 par M. Laquerière, Kuentz et Roget de Grenoble. Ces auteurs ont traité par les Rayons X dix-sept cas rebelles aux autres thérapeutiques. Leur technique diffère des précédentes en ce sens q'elle consistait à irradier directement la bouche, le pharynx et les fosses nasales. Ils faisaient ouvrir largement la bouche en ayant soin de choisir une localisation assez large pour englober également les fosses nasales.

Les constantes employées étaient les suivantes :

— Intensité : 2 milliampères;
— Pénétration : 125 kilovolts;
— Filtration : 5 millimètres d'aluminium.

Dose : 100 r par séance, mesurés au dosimètre de Hammer.

Une séance tous les trois jours.

Les dix-sept porteurs de germes ainsi traités sont devenus régulièrement négatifs dans un temps variant de sept à dix-huit jours.

Des travaux analogues ont été effectués par Daniel de Marseille, Dubowyl et Œkanowsky d'Odessa, Hess de Duisbourg, Tarres Carerra et Bosh Sola de Barcelone et par Z. Boros.

Enfin R. Monard (57) de Paris publia en 1939 dans sa thèse, quarante-quatre observations de porteurs de germes diphtériques traités par les Rayons X. Trente-huit sujets furent guéris en une dizaine de jours environ et eurent à déplorer six échecs.

Depuis, de nombreux auteurs ont signalé de nombreux échecs et cette méthode est peu employée actuellement.

3. Les Rayons Ultra-Violets.

Fournier (25) puis Hervé de Bordeaux ont préconisé l'emploi des Rayons Ultra-Violets.

Voici la technique :

On se sert d'une lampe à vapeurs de mercure avec un tube de quartz. Une manette permet de graduer l'intensité de 1 à 5. Un tube de nickel de 15 centimèètres de longueur sur 2 centimètres de largeur est adapté à l'ouverture du diaphragme. Il sert d'abaisse langue et permet de diriger les rayons sur les foyers à irradier.

On fait une séance par jour, séance qui dure de deux à dix minutes.

Ce procédé nécessite un appareillage compliqué, de maniement délicat et ne semble pas pouvoir être utilisé d'une façon pratique et courante.

D'ailleurs les résultats obtenus sont loin d'être toujours aussi bons que ceux signalés par les premiers auteurs.

4. Tonsillectomie.

Avant de clore le chapitre des procédés physiques, il nous faut parler d'un procédé chirurgical dans la stérilisation des porteurs de germes.

Certes on sait que la présence de bacilles diphtériques dans les voies respiratoires supérieures est une contre indication au moins temporaire à l'intervention, cependant certains auteurs ont préconisé la tonsillectomie chez les sujets qui ont des infections persistantes entretenues par des lésions locales rhino-pharyngées. On aura soin d'ailleurs de faire précéder l'intervention d'une

vaccination à l'anatoxine pour parer à toute complication post-opératoire.

J. Piquet et J. Duflot (66) soulignent dans la « Presse Médicale » du 2 octobre 1943, l'importance de l'amygdale palatine et pharyngée dans la persistance des bacilles diphtériques chez les porteurs de germes. Pour eux, les amygdales sont profondément infectées, ce qui explique les nombreux échecs obtenus par les divers procédés. Aussi, ces auteurs ont-ils pratiqué l'amygdalectomie et l'ablation des végétations adénoïdes.

Ils opérèrent ainsi seize porteurs de germes que la désinfection n'avait pas réussi à stériliser. Chez ces sujets dont l'âge variait de sept à vingt-neuf ans, l'ablation des amygdales a été pratiquée soit à l'anse froide, soit par la méthode d'arrachement à la pince de Sluder.

Aucun incident n'est intervenu chez les opérés ni pendant, ni après l'intervention. La diphtérie post opératoire en particulier par réinoculation de la plaie paraît au auteurs d'une réalité douteuse.

La stérilisation est obtenue d'ordinaire assez rapidement, huit à dix jours après l'opération, dès cicatrisation de la plaie amygdalienne.

Les seize malades opérés par ces auteurs ont tous été stérilisés. Ils signalent cependant que des échecs sont possibles lorsqu'il s'agit en particulier d'une opération incomplète (ablation partielle de l'amygdale laissant en place la partie intravélique de la glande) et lorsqu'il s'agit d'une localisation extra amygdalienne de la diphtérie.

C) Procédés chimiques.

On a d'abord essayé les antiseptiques banaux et tous les agents microbicides chimiques ont été préconisés et employés.

Puis à la suite de la découverte des médicaments dit spécifiques, on a cherché si certains produits ne détruisaient pas d'une façon élective le bacille de Lœffler. C'est ainsi que l'oxyquinoleïne, la gonacrine, le novarsenobenzol, l'acétylarsan furent tour à tour préconisés.

1. Les antiseptiques banaux.

Ils furent employés sous forme de gargarismes, d'inhalations, de pulvérisations, de collutoires.

Sous forme de gargarisme on a préconisé :

— l'eau oxygénée;

— la liqueur de Labarraque en solution à 50 p. 1.000 avec la formule suivante par exemple :

liqueur de Labarraque : 10 gr.
eau bouillie : 20 gr.
teinture de Badiane : 2 gr.

— les solutions iodo-iodurées diluées au taux de 2 à 3 % dans du sérum physiologique;

— l'acide phénique en solution à 1 % où à 1/250;

— le thymol suivant la formule

thymol : 10 gr.
alcool à 90° : 100 gr.
eau : 200 gr.

une cuillerée à soupe pour un verre d'eau.

Sous forme d'inhalations on peut utiliser :

— l'iode selon la formule de Vincent et Bellot par exemple :

iode : 20 gr.
gaïacol : 2 gr.
ac. thymique : 0,25
alcool à 90° : 200 gr.

— le formol sous forme d'une dilution de 1 % de la solution du commerce qui est à 4 %;

— l'ozone, le chlore gazeux ont été également préconisés, mais ils semblent d'une application peu pratique et même en ce qui concerne le chlore peut être dangereux.

En collutoire, on peut utiliser :

— le bleu de méthylène à 10 %;
— la glycérine iodée à 1/20;
— l'argyrol à 5 %.

En pulvérisation, il nous faut citer la formule classique d'Auman :

— teinture de ratanhia : 15 gr.;
— essence de menthe poivrée : 12 gouttes.

Dix gouttes de la mixture dans 53 cc. d'eau pour une puvérisation. On fera quatre à cinq pulvérisations par jour.

Les résultats obtenus par ces différentes méthodes ne furent guère satisfaisants et bien vite on essaya l'action des antiseptiques spécifiques.

2. L'oxyquinoleïne.

En 1930, Lisbonne, Devèze, M^lle^ Labraque et Bordenave (50) ont préconisé la désinfection des porteurs de germes diphtériques par l'oxyqui-

noleïne. Ils se servaient d'une poudre contenant 2 gr. de sulfate neutre d'oxyquinoleïne mélangée à 100 gr. de carbonate de bismuth. Cette poudre était insufflée une à deux fois par jour à l'aide d'un insufflateur.

Ils obtinrent des résultats assez satisfaisants.

En 1937, Rausch, dans sa thèse, reprit cette étude.

Il employait la solution :

— sulfate neutre d'oxyquinoleïne : 10 gr.;
— glycérine à 30° : 100 cc.;

en attouchements rhino-pharyngés à l'aide de stylets ouatés.

Ces applications étaient faites quatre fois par jour à quatre heures d'intervalle environ.

Cet auteur conclut de cette façon :

« Le sulfate neutre d'oxyquinoleïne réunit les qualités majeures de l'antiseptique idéal. Ni caustique, ni coagulant, pratiquement inoffensif, il s'est révélé un antiseptique de choix à l'égard du bacille de Lœffler.

« In vitro : il a des propriétés empêchantes, même à un taux très faible.

« En clinique, le sulfate neutre d'oxyquinoleïne a permis d'obtenir la stérilisation du rhinopharynx des porteurs de germes en six jours dans 80 % des cas alors que les moyens les plus couramment employés n'offrent que 50 à 60 % de bons résultats. »

Depuis, ces résultats n'ont guère été confirmés et nombreux sont encore les cas où les sujets malgré un traitement prolongé ne peuvent être débarrassés de leurs bacilles de Lœffler.

3. La gonacrine.

En 1930, Lerebouillet et Gournay (46), devant les résultats assez satisfaisants obtenus par Relly et Costes dans la stériliation des porteurs méningococciques ont essayé d'appliquer la même méthode en vue de la destruction des germes diphtériques.

De même M. Courtois (15), dans sa thèse soutenue à Paris en 1930, étudie l'action de la gonacrine sur le bacille de Klebs-Lœffler.

In vitro :

Si on ajoute de la gonacrine dans la proportion de 1/5.000 à une culture de bacille diphtérique sur bouillon Martin et qu'après un quart d'heure de contact on ensemence au moyen de cette culture un tube de sérum coagulé, on constate que rien ne pousse.

In vivo :

Cet auteur emploie des solutions de gonacrine à 1 %.

Sur 25 cas, 19 ont été stérilisés dans un laps de temps variable entre cinq et dix-huit jours. Il y eut six échecs dont quatre furent cependant stérilisés après deux ou trois reprises du traitement à la gonacrine.

Depuis, nombreuses sont les publications qui signalent les échecs de cette thérapeutique et de nos jours elle n'est plus guère employée.

4. Le novarsénobenzol.

Avec le novar, les résultats obtenus in vitro furent nettement moins bons que ceux obtenus avec la gonacrine (puisque avec des dilutions au

1/5.000 il fallut attendre vingt-quatre heures pour constater que le bouillon de culture était négatif) mais en clinique le novar s'avéra plus efficace.

On prépare au moment de l'emploi une solution de 15 centigrammes de novar dans 2 cc. d'eau distillée stérilisée. Cette solution est employée en instillations nasales à raison de deux gouttes dans chaque narine deux à trois fois par jour.

Dans sa thèse, Courtois fournit 79 observations.

— 60 résultats favorables (stérilisation en dix jours en moyenne.
— 5 échecs.
— 14 résultats incertains.

Mais depuis, les résultats publiés furent beaucoup moins satisfaisants.

5. L'acétylarsan.

C'est en 1930 que Lerebouillet et Gournay (47) ont préconisé la substitution de l'acétylarsan au novarsenobenzol dans la désinfection des porteurs de germes diphtériques. Ce procédé a été essayé depuis par de nombreux cliniciens.

L'acétylarsan est utilisé en instillations nasales. Trois à quatre gouttes par narine quatre fois par jour.

Les résultats semblent meilleurs qu'avec le novar et en outre sa présentation liquide dispense d'une mise en solution préalable.

Lerebouillet et Gournay (47) publient un certain nombre d'observations et concluent que par

l'acétylarsan la désinfection du rhino-pharynx est réalisée en trois à cinq jours. Pour eux, le nombre des échecs est extrêmement faible. Il ne dépasse pas 5 % et s'observe surtout chez certains hérédo-syphilitiques chez lesquels le coryza relève en même temps d'autres causes. Ils ajoutent d'ailleurs :

« Ces échecs ne sont que relatifs, car la prolongation des instillations permet dans la plupart des cas d'arriver à la désinfection du nez. » (Société de Pediatrie, Séance du 8 juillet 1930.)

Quelques années plus tard, le Docteur Pierre Minet (55), Société Médecine du Nord, a apporté quelques observations de stérilisation par l'acétylarsan recueillies dans le service de M. le Professeur Pierret.

Sur neuf porteurs convalescents, huit ont été stérilsés en un temps moyen de cinq jours. Le même auteur a essayé le même procédé chez cinq porteurs sains avec trois résultats favorables.

Enfin Simon Paul Antoine (83), dans sa thèse, rapporte un certain nombre d'observations où les porteurs de germes diphtériques furent traités par l'acétylarsan.

Voici les conclusions de cet auteur :

« — Chez les porteurs convalescents (26 cas).

« Les instillations biquotidiennes d'acétylarsan pratiquées dès l'entrée du malade ont permis de réduire considérablement leur isolement et d'obtenir rapidement quelques jours après la guérison clinique la stérilisation définitive du rhino-pharynx.

« En effet, la durée moyenne de l'isolement des malades a été de dix jours et demi.

« Le procédé s'est révélé efficace dans 92 % des cas.

« — Chez les porteurs sains.

« Trois cas seulement sont rapportés par l'auteur. La stérilisation fut obtenue en quatre, cinq et sept jours. »

Après avoir connu une certaine vogue, l'acétylarsan fut peu à peu délaissé car comme tous les autres procédés, on signalait de plus en plus des cas où les prélèvements demeuraient positifs pendant très longtemps.

6. La Pyrétothérapie.

En 1943, Schlegel et H. Boettner (79) préconisèrent pour le traitement des porteurs de germes diphtériques la pyrétothérapie.

Chez des convalescents porteurs de germes depuis plus de trente-six jours, ils obtiennent la stérilisation après un à six accès de fièvre à 40° provoqués tous les trois ou quatre jours à l'aide de « Pyrifer ».

Mais L. Popp (67), en 1944, ne confirme pas les bons résultats obtenus par ces deux auteurs.

Pour L. Popp, 6 sujets sur 54 ont seuls été débarrassés après cinq accès à deux jours d'intervalle. La vérification comportait cinq examens à deux jours d'intervalle avec ensemencement sur milieu de Clauberg.

Par la suite :

— Sur 96 porteurs, 85 étaient négatifs après les trois premiers examens.

38 de ceux-ci sont devenus à nouveau positifs au quatrième examen.

— Sur 204 convalescents et 262 proteurs sains, l'examen était encore positif.

Pour les convalescents : chez 78 % après 21 jours; chez 46 % après 31 jours; chez 23 % après 41 jours; chez 16 % après 51 jours.

Pour les porteurs sains : chez 40 % après 21 jours; chez 30 % après 31 jours; chez 21 % après 41 jours; chez 14 % après 51 jours.

7. Désinfection du méat moyen chez l'enfant.

L. Fabre (23) observe que chez l'enfant, après un stade de rhinite diphtérique aiguë (porteurs convalescents) ou cliniquement inapparente (porteurs sains), c'est au niveau du méat moyen que se localise le processus inflammatoire. Cette localisation secondaire est d'ailleurs due à plusieurs facteurs.

— Facteurs anatomiques.

Dans le méat moyen s'ouvrent largement les sinus paranasaux en pleine évolution chez l'enfant.

— Facteurs histo-physiologiques.

C'est au niveau du bord libre et de la queue du cornet moyen que prédominent les formations érectiles de la muqueuse nasale qui tendent ainsi par leur gonflement à transformer le méat moyen en espace clos difficile à drainer.

— Facteurs bactériologiques.

Au niveau du méat moyen toutes les conditions sont réunies au maximum (absence de lu-

mière et secrétion nasale) pour que le bacille diphtérique prenne une vitalité extrême en raison de son caractère d'anaérobie facultatif.

Le prélèvement nasal peut être négatif et le prélèvement méatique positif.

Du point de vue thérapeutique, deux obstacles s'opposent à la stérilisation du méat.

La difficulté d'un drainage correct.

L'action bactéricide très minime des sécrétions méato-sinusales.

L'auteur réalise le drainage en injectant sous pression dans le méat moyen une certaine quantité de liquide et en rétractant la muqueuse par l'adjonction d'adrénaline au liquide injecté. Le liquide utilsé a la formule suivante :

Huile goménolée à 1/20 : 30 cc.
Adrénaline : 30 gouttes.
Novarsenobenzol : 0,30.

Suivant l'âge de l'enfant, la quantité nécessaire pour chaque fosse nasale varie de 1 cc. 5 à 2 cc. 3. L'auteur utilise une série d'aiguilles à ponction lombaire à bouts coupés et mousses, pliées suivant un angle largement obtus à 1 cm. environ de leur extrémité.

L'enfant immobilisé est allongé sur une table. Sous contrôle rhinoscopique, l'extrémité de l'aiguille montée sur seringue est introduite dans le méat moyen en glissant sur la face septale convexe du cornet inférieur. L'injection est poussée lentement. En général après l'injection de 0 cc. 5 à 1 cc., on voit s'écouler les mucosités mélangées à de l'huile. On continue à pousser lentement l'injection en retirant ensemble l'aiguille montée

et le speculum nasal. Même technique du côté opposé.

La durée totale de l'opération est d'environ de trois à quatre minutes.

Le traitement est conduit de la manière suivante :

— Pendant quatre jours, une injection intra-méatique bilatérale;

— Les quatre jours suivants, repos sans aucun traitement;

— Au bout de ce temps, on fait un prélèvement méatique du côté le plus suspect. Si le prélèvement est négatif ont fait un prélèvement de contrôle huit jours plus tard. Au cas où l'un des deux prélèvements précédents est positif, on recommence une nouvelle série d'injections jusqu'à la négativation des deux prélèvements.

Sur 26 cas traités (tous étant des sujets variant entre quelques mois et onze ans) 24 ont été stérilisés, 2 sont morts en cours de traitement (nourrissons athrepsiques avec état général grave). Sur les 24 restants, 12 étaient porteurs de germes depuis plus d'un mois, parfois même depuis six à sept mois. La durée moyenne du traitement de ces cas a été de quatre semaines. Les 12 autres cas évoluant depuis moins d'un mois, ont été stérilisés en une seule série d'injections, ce qui pour cet auteur montre l'intérêt d'instituer précocement le traitement.

Mais la difficulté relative de la méthode, la longueur du traitement (au minimum quatre semaines) font que la désinfection directe du méat moyen chez l'enfant est encore de nos jours peu employée.

D) Action des sulfamides.

A la suite de la découverte des sulfamides, un grand espoir était né quand au traitement des porteurs de germes diphtériques. Mais bien vite, on s'aperçut que si les produits sulfamidés avaient une action remarquable sur les porteurs de germes méningococciques, leur efficacité était beaucoup moindre vis-à-vis du bacille de Klebs-Lœffler.

C'est ainsi que A. Rosa (75), en Italie, publia dès 1939 de nombreux échecs du traitement sulfamidé en applications locales.

En 1943, Jacques Legros (43) reprenant la question souligna aussi les résultats médiocres obtenus par le Dagénan, considéré pourtant comme le sulfamide le plus efficace vis-à-vis du bacille de Klebs-Lœffler.

L'auteur traita 27 sujets par des instillations nasales et des badigeonnages de la gorge avec une solution de Dagénan à 10 % pendant quatre jours.

Un premier prélèvement fut fait trois jours après la fin du traitement, un deuxième huit jours après le premier.

Sur les 27 enfants traités seulement 15 (55 %) eurent leurs deux prélèvements négatifs. L'auteur répartit alors les 12 porteurs rebelles en deux séries de 6.

— Les enfants de la première série furent à nouveau traités durant quatre jours par le collutoire. 2 seulement eurent leurs deux prélèvements négatifs.

— Les enfants de l'autre série furent traités

par des aérosols de sulfapyridine pendant quatre jours également. 5 sur 6 des enfants furent débarrassés de leurs germes.

Par la suite, Jacques Legros employa cette méthode sur une plus grande échelle et traita ainsi tous les porteurs qui lui étaient confiés.

Voici les résultats publiés par cet auteur après traitement de 324 porteurs de germes.

— 256, soit 79 %, ont été stérilisés après quatre jours de traitement.

— 48, soit 15 %, après deux fois quatre jours.

— 11, soit 3 %, après trois fois quatre jours.

— 3, soit 0,9 %, après quatre fois quatre jours.

— 2, soit 0,6 %, après six fois quatre jours.

Les 4 porteurs rebelles qui restaient, présentaient des amygdales cryptiques. L'auteur les fit opérer. Après amydalectomie, ils hébergeaient encore des bacilles. Un nouveau traitement par les aérosols de sulfamides institué les en débarrassa.

Voici la technique du traitement préconisé par cet auteur.

« L'appareil à aérosols est relié à une bonbonne d'air comprimé qui fournit la pression nécessaire. Une solution de Dagénan à 10 % (une ampoule de Soludagénan + 7 cc. d'eau) est placée dans la cuvette située à la base du générateur. Les aérosols sortent au bout de quelques secondes par le tuyau chenille terminé par une pièce buccale en porcelaine. La pièce buccale est appliquée sur les lèvres de l'enfant qui inspire profondément par la bouche et expire par le nez une trentaine de fois.

« Ce traitement est répété quatre jours de suite. »

Toujours d'après Jacques Legros, outre les résultats remarquables apportés par cette méthode nombreux sont les avantages.

En effet,

— le traitement est rapide (quatre jours suffisent dans 79 % des cas) ;

— le traitement n'est pas désagréable et les enfants s'y soumettent sans la moindre difficulté;

— enfin la méthode est inoffensive, ce qui n'est pas toujours le cas pour les badigeonnages qui peuvent traumatiser les muqueuses et les applications de Rayons X qui ne sont pas sans danger pour les organes voisins.

De même J. Terracol (86), dans son livre « Sulfamides en Oto-Rhino-Laryngologie » publié en 1945, a pu écrire :

« Les porteurs de germes qu'il s'agisse de méningocoque ou du bacille de Klebs-Loeffler sont stérilisés par la sulfamidothérapie locale associée parfois à la sulfamidothérapie générale.

« Localement plusieurs méthodes peuvent être utilsées :

« — On peut placer une mèche imbibée de solution dans la région ethmoïdo-sphénoïdale. Mais l'action est trop limitée.

« — L'injection dans le méat moyen est un procédé actif.

« — Mais les inhalations de microbrouillards sulfamidés sont plus pratiques et donnent de bons résultats ».

Toujours d'après cet auteur, les solutions à utiliser doivent être neutres pour ne pas léser la pituitaire et il écrit :

« Le 693 à 10 % est le plus actif mais trop alcalin. Le 40 R. P. et le 2255 R. P. paraissent mieux adaptés. »

Pour notre part, nous n'avons pu utiliser les sulfamides qu'en applications locales (badigeonnages et instillations nasales). Nous nous sommes servis du Dagénan à 10 % préconisé par J. Legros. Les résultats obtenus furent plutôt médiocres et ne dépassèrent pas ceux donnés jusqu'à ce jour par les antiseptiques banaux.

Souhaitons que les résultats obtenus par J. Legros et J. Terracol grâce aux aérosols de sulfamides soient confirmés dans les prochaines années.

E) **Action de la Pénicilline.**

La découverte de la Pénicilline sembla clore le problème des porteurs de germes diphtériques.

En effet, in vitro, les expériences de Flemming lui-même ont montré l'effet batériostatique de la Pénicilline sur le « Corynebacterium Diptheriæ ».

Aussi essaya-t-on bien vite en clinique l'action de ce nouvel antibiotique dans la lutte contre les porteurs de germes diphtériques.

La Pénicilline fut employée

— en applications locales,

— par voie générale.

1. En applications locales.

B. B. Berman (7) et S. H. Spitz dans le Bulletin de l'U. S. Army de juillet 1945, publièrent les résultats de leurs expériences faites sur 22 sujets.

— 12 servaient de contrôle et ne subirent aucun traitement.

— 10 furent traités par des applications locales de Pénicilline.

La Pénicilline était diluée de façon que 1 cc. = 5.000 Unités Oxford. On faisait chaque jour :

— 4 instillations nasales de 1 cc. chacune;

— 4 pulvérisations du pharynx à la dose de 1 cc. chaque fois.

Sur les 10 cas traités, tous devinrent négatifs pendant le traitement. On put les suivre et les sujets étaient encore négatifs quatre semaines après la cessation du traitement.

Sur les 12 sujets qui ne reçurent aucun traitement, 7 devinrent négatifs assez rapidement, mais les 5 autres restèrent positifs pendant plusieurs semaines.

On les traita par la suite par la Pénicilline en applications locales et ils devinrent très rapidement négatifs.

Pour notre part, nous avons traité une dizaine de sujets selon cette méthode. Les résultats furent beaucoup moins brillants que ceux publiés par B. B. Berman puisque si 8 sujets sur 10 virent leurs prélèvements devenir négatifs en moins de 20 jours, 2 demeurèrent positifs malgré le renouvellement après plusieurs reprises du traitement.

2. **Par voie générale.**

Certains auteurs préconisèrent l'administration de la Pénicilline par voie générale. J. W. Skinner administrait 25.000, 50.000 ou 100.000 Unités Oxford par jour par voie intra-musculaire. Les 100.000 Unités n'étaient injectées qu'aux rares sujets qui ne devenaient pas négatifs avec des doses moindres.

Cet auteur traita cinq porteurs de germes diphtériques par 25.000 Unités de Pénicilline par jour.

Il eut trois résultats favorables. La durée moyenne du traitement fut de 13 jours 5.

Les deux porteurs rebelles furent traités par 100.000 Unités par jour. Leurs prélèvements devinrent négatifs :

— chez l'un au bout de 5 jours;
— chez l'autre au bout de 14 jours.

Le même auteur traita 20 autres sujets par 50.000 Unités de Pénicilline par jour.

Dans 12 cas, les résultats furent favorables. La durée moyenne du traitement était de 15 jours 15.

Pour les 8 cas rebelles, 6 furent traités par 100.000 Unités par jour grâce à quoi ils devinrent rapidement négatifs. Les 2 autres durent subir une tonsillectomie pour que leurs prélèvements redeviennent négatifs.

Enfin 5 sujets furent traités d'emblée par le même auteur par 100.000 Unités par jour.

Il eut 3 résultats excellents mais 2 sujets continuèrent à héberger dans leur gorge des bacilles de Klebs-Lœffler.

Et on s'aperçut bien vite que des doses bien

plus considérables étaient parfois nécessaires pour stériliser la gorge de certains sujets.

J. P. Delstanche (18) traita les porteurs de germes diphtériques par 200.000 Unités de Pénicilline par jour pendant 3 jours.

Sur 32 sujets traités par cet auteur, 29 devinrent négatifs après une série de trois jours de traitement.

Les 3 autres sujets ne devinrent négatifs qu'après ablation des amygdales et une nouvelle cure de Pénicilline.

Enfin, L. Weinstein (92) traita de nombreux porteurs de germes chroniques par la Pénicilline.

Certains reçurent 120.000 Unités par jour pendant 12 jours (total 1.440.000). Le temps nécessaire pour la disparition du bacille de Lœffler était compris entre 3 et 20 jours et plus de 50 % des malades gardaient leurs bacilles plus longtemps.

Par la suite, cet auteur administra des doses plus importantes de Pénicilline. Il injecta 240.000 Unités par jour pendant 10 jours.

Deux porteurs furent traités ainsi et virent leurs bacilles disparaître :

— l'un en 3 jours;
— l'autre en 2 jours.

Et cet auteur conclut :

« Si la Pénicilline n'a aucun effet sur l'évolution clinique de la dipthérie, il semble qu'elle est un effet remarquable sur les porteurs de germes. Cependant une dose minima de 240.000 Unités par jour pendant 12 jours semble nécessaire. »

A la suite de ces publications, nous avons

traité des porteurs de germes diphtériques par des injections intra musculaires de Pénicilline.

Nous avons fait 30.000 Unités Oxford toutes les trois heures soit 240.000 unités par jour, mais nous n'avons point obtenu d'aussi bons résultats que L. Weinstein.

Sur 10 sujets qui ont été stérilisés par cette méthode, 8 furent stérilisés en moins de trois semaines (moyenne 14 jours 5) et 2 continuèrent à héberger des bacilles de Klebs-Lœffler dans leur gorge malgré la continuation du traitement par la Pénicilline.

F) **Action de la Tyrothricine.**

Si la Tyrothricine paraît nouvelle venue après la Pénicilline, aux côtés de la Streptomycine, ce n'est là qu'une apparence, car dès 1939, R. Dubos, au Rockfeller Institute, parvint à isoler d'un bacille sporulé tellurique : le « Bacillus Brevis », une substance antibiotique dont l'effet s'exerce particulièrement sur les germes Gram positif. Cette substance fut dénommée d'abord Gramicidine puis Tyrothricine.

La découverte de la Pénicilline la rejeta primitivement dans l'ombre au point qu'elle sembla ne devoir conserver qu'un intérêt historique. Puis une connaissance plus exacte de ses propriétés, une application judicieuse de son mode d'emploi mirent en lumière ses qualités thérapeutiques.

Sans doute, les indications de la Tyrothricine sont-elles limitées puisque sa toxicité ne permet

pas de l'introduire dans l'organisme par voie générale, mais sa rapidité d'action bactériostatique, sa persistance au niveau des tissus, où elle ne subit pas comme la Pénicilline l'hydrolise par les enzymes microbiens et tissulaires, en font-elles actuellement une médication extrêmement utile vis-à-vis des infections de la peau et des muqueuses.

Dès qu'il eut connaissance des travaux américains, le Centre national des Antibiotiques se préoccupa de préparer en France la tyrothricine sur une échelle industrielle. Grâce à l'activité de P. Broch, directeur du centre, et F. Jacob (11) qui consacra sa thèse inaugurale à ce sujet, les essais du nouvel antibiotique ont pu être poursuivis dans de nombreux services.

De l'ensemble des observations, tant américaines que françaises, il est aujourd'hui possible de dégager les résultats et d'entrevoir les possibilités qu'ils offrent pour l'avenir.

La préparation de la Tyrothricine est relativement simple.

Les cultures de « Bacillus Brevis » sont faites :

— en profondeur (J. Stockes)

— ou en surface

dans un milieu liquide contenant de l'eau peptonée-glucosée à laquelle on ajoute différents sels minéraux. (P. Broch et F. Jacob.)

Après un séjour de sept à douze jours à l'étuve, la substance active est précipitée par de l'acide chlorhydrique après hydrolise. Le précipité séché est traité par l'alcool qui dissout la Tyrothricine puis le produit est soumis à des opérations successives de purification.

Il se présente sous l'aspect d'une poudre blanche insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et quelques solvants organiques. La solution alcoolique offre le grand avantage de conserver ses propriétés antibiotiques durant plusieurs mois à la température ordinaire et même après chauffage à 100 degrés.

Plus complexe qu'on ne l'avait cru tout d'abord, la Tyrothricine est constituée par un mélange en proportions inégales de deux polypeptides :

— la Gramicidine (1/5)
— et la Tyrocidine (4/5).

In vitro.

L'étude expérimentale a prouvé l'activité antibactérienne de ce produit qui, suivant les concentrations, peut être bactériostatique, bactéricide ou bactériolytique.

— Des quantités minimes du produit ajoutées à des bouillons de culture empêchent le développement des cocci gram positifs. L'action est nulle vis à vis des cocci gram négatifs.

— A concentration suffisante, ces cocci gram positifs sont rapidement tués, les taux variant suivant les germes et les espèces.

— Quant à l'action bactériolytique, elle est très variable sur les germes sensibles aux autres actions : les staphylocoques et les pneumocoques sont lysés, les streptocoques ne le sont pratiquement pas.

De nombreux facteurs entrent en ligne de compte pour faire varier l'activité de la Tyrothricine : concentration, température, p. h., etc...

De même certains corps font perdre à cet antibiotique ses propriétés antimicrobiennes : le sang, le sérum, l'extrait de tissus par exemple probablement à cause de la précipitation du produit actif au contact des solutions d'électrolytiques.

In vivo.

L'expérimentation entreprise par Dubos et poursuivie par de nombreux auteurs a montré l'activité de la Tyrothricine sur ces mêmes cocci gram positif et permis de penser à l'utilisation en clinique. Malheureusement, la tyrothricine n'est pas dépourvue de toxicité et c'est là une des raisons qui ont motivé la demi-éclipse que lui ont fait subir la Pénicilline ou d'autres antibiotiques.

Avant tout elle a un effet hémolytique très net qui n'a pu être combattu qu'au dépens de l'activité antibactérienne. Cependant son traitement par le formol permet d'envisager un avenir plus séduisant. Sur les autres cellules, la Tyrothricine est peu toxique aux concentrations usuelles. Aux fortes concentrations, on peut redouter la désintégration cytoplasmique et nucléaire.

Per os, la Tyrothricine n'est pas toxique, mais par cette voie elle est d'effet nul.

En application locale, même à de hautes concentrations, la Tyrothricine ne provoque aucune irritation et ne passe pas dans la circulation sanguine même à travers les muqueuses vraisemblablement du fait de la grosseur de sa molécule (J. Reilly, « Presse Médicale » du 14 février 1948 [70]).

La Tyrothricine se présente habituellement sous forme de solution alcoolique à 20 ou 25 milligrammes par centimètre cube.

On peut l'employer à des concentrations moindres en suspension aqueuse préparée avec de l'eau distillée ou de l'eau glucosée.

On a utilisé aussi les préparations sèches ou les suspensions huileuses.

Les résultats obtenus en clinique sur les germes gram positif furent remarquables, notamment contre le pneumocoque, le staphylocoque, le streptocoque.

Aussi bien vite essaya-t-on ce nouvel antibiotiquec contre les porteurs de bacilles diphtériques.

Action de la Tyrothricine sur les bacilles diphtériques in vitro.

Les auteurs ont étudié l'action de la Tyrothricine vis à vis de cultures sur sérum de bœuf coagulé. Il résulte de ces expériences que la Tyrothricine pour être efficace doit être maintenue au contact des foyers diphtériques au moins vingt-quatre heures si l'on utilise une préparation à 0,50 %.

Action de la Tyrothricine sur les bacilles diphtériques in vivo.

Les résultats trouvés in vitro dans la littérature américaine et confirmés par M. le Docteur Reilly à l'hôpital Claude-Bernard, et par M^lle^ Gysin à l'hôpital des Enfants malades, ont bien vite incité les cherceurs à essayer l'action de la Tyrothricine en clinique.

Les premiers résultats communiqués confirmèrent leurs espérances.

F. Jacob (34), dans sa thèse sur la Tyrothricine, publie une série de neuf observations d'an-

gines diphtériques traitées localement à la Tyrothricine.

Huit d'entre eux ont été stérilisés en un délai d'une semaine environ.

Le dernier cas fut un échec et le sujet hébergeait encore des bacilles de Klebs-Lœffler à sa sortie, un mois après le début du traitement. Et cet auteur conclut par ces mots :

« Il semble ressortir que la Tyrothricine peut stériliser un rhino-pharynx infecté par le bacille diphtérique dans des conditions particulièrement rapides, plus rapides probablement que ne le font les autres procédés employés actuellement dans ce but. »

De même R. Turpin (88) et ses collaborateurs ont rapporté dans la « Presse Médicale » du 14 juin 1947, les heureux résultats qu'ils avaient obtenus par pulvérisation de sous nitrate de bismuth tyrothriciné. Ces auteurs opérant sur trente-deux porteurs dont certains invétérés, parvinrent sauf chez trois d'entre eux à obtenir en quelques jours la désinfection de leur cavum.

Le Professeur Calvet et le Docteur Lasserre (105) ont rapporté aussi un cas de trachéobronchite diphtérique qui grâce à l'emploi de la Tyrothricine a été au point de vue clinique rapidement amélioré. En autre, par ce même traitement les prélèvements sont devenus négatifs en quelques jours.

Les observations de J. Huber et P. Sédaillan sont également très favorables à ce mode de traitement. Ce dernier auteur en compagnie de M. Vialtel (81) publièrent dans le « Lyon Médical » du 19 octobre 1947, quelques observa-

tions qui se répartissent de la façon suivante :

— Deux porteurs de germes après une angine guérie cliniquement ont été négativés en quarante-huit heures. Les prélèvements ultérieurs sont restés négatifs.

— Deux porteurs sains ont été négativés l'un en trois jours, l'autre en quarante-huit heures, par traitement à la Tyrothricine.

— Un croup traité après guérison clinique pour le portage fut négativé en cinq jours de traitement par la Tyrothricine.

Ces auteurs employaient des badigeonnages biquotidiens d'une suspension aqueuse à 0 mgr. 5 par centièmètre cube, concentration qui selon eux est suffisante et ne donne aucun signe d'irritation locale.

Et ces auteurs concluent :

« La Tyrothricine paraît devoir occuper une place de choix dans le traitement des porteurs de germes diphtériques où les premiers résultats sont excellents et où elle s'est parfois montrée supérieure à la Pénicilline. Les travaux en cours laissent espérer qu'il sera possible de l'utiliser par voie parentérale lorsque la toxicité du produit et surtout son action hémolytique auront pu être éliminés. »

Mais déjà Reilly et P. Mollart (70) ont signalé dans la « Presse Médicale » du 14 février 1948, quelques échecs obtenus par le traitement à la Tyrothricine.

Dans le service de M. le Professeur Andrieu et dans le service de M. le Professeur Sorel nous avons traité quelques porteurs de germes par

cette méthode. On pratiquait chez ces sujets des gargarismes et des instillations nasales au moyen d'une solution de Tyrothricine à 0 mgr. 50 par centimètre cube.

Les résultats ne furent guère concluants. Si dans 75 % des cas les prélèvements devenaient négatifs au bout d'un laps de temps inférieur à trois semaines, nous avons eu près de 25 % d'échecs. Comme nous le voyons, ces résultats ne sont guère supérieurs à ceux obtenus par les diverses méthodes que nous avons étudiées auparavant.

A quoi sont dus ces échecs? Nous avons vu que la Tyrothricine, toxique par voie générale, pouvait être utilisée en applications locales car elle ne traverse pas les muqueuses. Cette incapacité de traverser les muqueuses serait due d'après Reilly à la grosseur de la molécule de ce produit. Or nous savons que dans la diphtérie, les bacilles de Klebs-Lœffler ne se trouvent pas simplement en surface mais que les amygdales en sont véritablement bourrées.

Il est donc facile de penser que bon nombre des échecs sont dus au fait que seuls les bacilles diphtériques se trouvant à la surface des amygdales sont atteints par la Tyrothricine.

Aussi, bon nombre de chercheurs essaient actuellement d'annihiler la toxicité de la Tyrothricine. On pourra ainsi détruire par voie parentérale le bacille de Klebs-Lœffler dans ses moindres repaires.

En attendant, certains auteurs ont résolu la question en pratiquant l'amydalectomie et traitement par la suite de la plaie par la tyrothricine.

C'est ainsi que le Docteur Roger Escat a traité ces derniers temps cinq porteurs de germes diphtériques rebelles à tout traitement. Après l'opération, les prélèvements des cinq sujets étaient encore positifs, mais grâce à un traitement à la Tyrothricine ils devinrent négatifs en deux à trois jours.

Il est bien entendu que l'amygdalectomie ne sera pratiquée que chez des porteurs de germes rebelles à tout autre thérapeutique et qui auront une réaction de Shick négative.

Conclusion

Nous avons vu au cours de notre étude que si la recherche des porteurs de germes diphtériques est actuellement relativement facile et bien codifiée, il n'en est pas de même pour le traitement.

De nombreuses méthodes ont été proposées. Elles ont dnné des résultats plus ou moins bons. Aucune n'est vraiment radicale et de nos jours encore on peut voir traîner dans les services de contagieux ou malheureusement continuer leur activité de nombreux porteurs de germes diphtériques chez lesquels tous les traitements ont été essayés en pure perte. Il est certain qu'actuellement le nombre de porteurs rebelles grâce aux sulfamides et aux antibiotiques a diminué, mais en présence d'un sujet hébergeant du bacille diphtérique, on ne peut encore être sûr de stériliser sa gorge en quelques jour. La Tyrothricine tant vantée à ses débuts ne semble pas donner actuellement de meilleurs résultats que la Pénicilline. Les succès obtenus par les aérosols de sulfapyridine, que malheureusemnt nous n'avons pu utiliser, se confirmeront peut-être par la suite. En outre, la Tyrothricine, débarrassée de son action hémolytique et de ce fait pouvant agir par voie générale, est susceptible de créer dans

un proche avenir un moyen très efficace dans la destruction des bacilles de Klebs-Lœffler.

Quoiqu'il en soit, pour terminer, nous allons récapituler dans un tableau les principales méthodes utilisées jusqu'à ce jour et les résultats obtenus.

PROCÉDÉS	NOMBRE de sujets traités	POURCENTAGE de succès	TEMPS MOYEN de Stérilisation	AUTEURS
Antiseptiques	41	80%	36 j. 2	**Ravaut.**
Antiseptiques	78	88%	40 j. 8	**Roskan.**
Serum antimicr.	114	90%	24 j. 2	**Roskan.**
Serum antimeningo	79	92%	22 j.	**Roskan.**
Staphylo	10	80%	12 j.	**Schitz.**
Rayons U. V.	5	60%	9 j.	**Hervé.**
Oxyquinoleïne	12	88%	9 j.	**Lisbonne.**
Gonacrine	28	50%	9 j.	**Lerembouillet.**
Novarsenobenzol	79	60%	7 j.	**Lerembouillet.**
Acetylarsan	9	90%	6 j.	**P. Minet.**
Désinfection du meat moyen	26	90%	15 j.	**L. Fabre.**
Sulfamides	27	60%	6 j.	**J. Legros.**
Acrosols sulfa.	324	79%	4 j.	**J. Legros.**
Penicilline appl. locales	10	100%	6 j.	**Berman.**
Penicilline appl. locales	10	80%	14 j.	**Observations personnelles.**
P. 25.000 U. par j.	5	60%	13 j. 5	**Skinner.**
P. 50.000 U. par j.	20	60%	16 j. 5	**Skinner.**
P. 100.000 U. par j.	5	80%	6 j.	**Skinner.**
P. 200.000 U. par j.	32	90%	4 j.	**Delstanche.**
P. 120.000 U. par j.	84	60%	16 j.	**Weinstein.**
P. 240.000 U. par j.	2	100%	3 j. 5	**Weinstein.**
P. 240.000 U. par j.	10	80%	12 j.	**Observations personnelles.**
Tyrotricine	9	90%	6 j.	**Jacob.**
Tyrotricine	32	90%	quelques jours	**Turpin.**
Tyrotricine	84	75%	14 j.	**Observations personnelles.**

En définitive que proposer devant un porteur de germes diphtériques?

— Nous préconiserons l'emploi de la Tyrothricine en badigeonnages et en instillations nasales. Ces applications locales seront associées à 240.000 Unités de Pénicilline par jour pendant cinq jours.

En outre, chez les porteurs rebelles présentant de grosses amygdales cryptiques et ayant une réactionde Schick négative ce traitement sera précédé d'une amydalectomie.

Et nous terminerons en insistant sur le fait que si les porteurs de germes méningococciques sont actuellement très rapidement stérilisés grâce aux sulfamides et à la Pénicilline, le traitement des porteurs de germes diphtériques est beaucoup moins radical et il existe encore de nombreux porteurs rebelles à toute thérapeutique.

Le Président de la thèse :

ANDRIEU

Vu : *Le Doyen :*

J. CALVET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Toulouse le 27 Septembre 1948

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université :

P. DOTTIN.

Bibliographie

1. **Arloing.** — Prophylaxie de la diphterie. Traitement des porteurs de germes par les insufflations de sérum sec. (Paris Médical, 1919. p. 149).

2. **Artin.** — Etude et traitement des porteurs de germes diphtériques (Thèse de Paris, 1927).

3. **Aviragnet, Martin, Weill, Halle et P .L. Marie.** — (Journal Médical français, janvier 1920).

4. **Bagnall, A. W. et Bain A. F.** — Penicillin in carrier stage of faucial diphteria. Interim report of use in group of 47 cases. Proc. Conf. Army Physicians central. (Méditerranean Forces, p. 107, 109, 1945).

5. **Benard.** — Les porteurs de germes diphtériques, leur traitement par les insufflations de poudre de sérum anmicrobien. (Presse Médicale 1917, n° 27, p. 275).

6. **Bender E.** — Ueber das Vorkommen und die epidiemologische Bedeuntung von Diphterie bacillenträgerm unter Schutzgeimpften und nicht schtzgeimpften Kindern. (Münch med. Wochenschr. An 85, 2 juillet 1937, p. 1.062)

7. **Berman B. B. et Spitz S. H.** — Penicillin treatment. (Bull. U. S. Army Dept. 4, p. 87, 91, juillet 45)

8. **Boinet et Olmer.** — Les porteurs de germes. (Annales d'Hygiène publique et médecine légale, Paris 1910).

9. **Böttner H. et Schlegel B.** — Nouvelles méthodes de traitement contre les porteurs chroniques. (Müch med. Wochenschr 89, 608, 3 juillet 1942).

10. **Bouchez (du).** — Désinfection des porteurs de ménigocoques et de bacilles diphtériques par les inhalations de chlore gazeux. (Société Biologie, Paris 16 novembre 1918).

11. **Brock et Jacob.** — Un proche parent de la Pénicilline : La Tyrothricine. (P. 136 à 144).

12. **Carnot P.** — Le traitement des porteurs de germes (bacille diphtérique, typhique, ménigocoque). Paris Médical, 1916, p. 231).

13. **Cathoire E.** — Prophylaxie de la diphtérie par la recherche systématique des porteurs sains de bacilles de Lœffler vrais. (Revue d'Hygiène et de Police Sanitaire. Paris 1912. p. 935).

14. **Costa, Troisier. Dauvergne.** — Les porteurs de germes diphtériques. (Société Biologie. Paris, 1918, p. 1005).

15. **Courtois M.** — Le traitement des nourrissons porteurs de germes diphtériques par le Novarsenobenzol et la Gonacrine. (Thèse Paris 1930).

16. **Creuzé J.** — Action antagoniste du staphylo vis à vis du bacille diphtérique. (Thèse Paris 1939).

17. **Crowe, Fischer, Ward and Foley.** — Pénicillin and tyrothricin in oto-laryngology based on a bactériological and clinical study of 118 patients. (Ann. oto. Rhin. and laryng, septembre 1948, 541 à 572).

18. **Delstanche.** — Traitement des porteurs de germes diphtériques par la pénicilline. (Bruxelles Médical 1946, 26, 1504, 06 et dans Presse Médicale du 29 mars 1947).

19. **Dopter.** — Action locale du sérum antidiphtérique. (Société Médicale des Hôpitaux, 31 mars 1905).

20. **Dopter et Lavergne.** — Traité d'épidémiologie.

21. **Dudley S.** — Tonsillectomie, Réaction de Schick et porteurs de germes diphtériques. (The Lancet, tome 222, n° 5652, 26 décembre 1931).

22. **Dujarric de la Rivière.** — La lutte contre les porteurs de germes diphtériques. (Gazette des Hôpitaux, 30 mai 1921).

23. **Fabre L.** — Le problème anatomique des porteurs de germes diphtériques nasaux. Nouvelle méthode thérapeutique. (Presse Médicale, 2 octobre 1943, n° 37, p. 538 à 539).

24. **Fetscher R.** — Traitement par le Prontosil. (Deutsche. Med. Wchnschr 70 - 159, 17 mars 1944).

25. **Fournier.** — Stérilisation des porteurs de germes diphtériques par les rayons ultra violets. (15 mars 1931).

26. **Galeotti.** — Sull azione dei raggi ultra violetti sui bacteri. (Instituto du Patologia generale della R. Universit, Napoli.

27. **Garcia Banus.** — Les bases scientifiques de la prophylaxie antidiphtérique moderne. (Revue internationale d'Hygiène publique. Juillet, août, septembre, octobre 1921).

28. **Goldman J. L., Rooden, Berry, Rizutto.** — Expériences with tyrothricin in rhino-logy, surgery and dermatology. (Annals of internal medecine july 1947, 27 page 193.

29. **Gorter E.** — Sur l'épidemiologie de la diphtérie à propos du rôle des porteurs de germes et des infections larvées. (Annales de Médecine, tome XXIX, n° 5, mai 1931).

30. **Harries E. H. R.** — Le problème des porteurs de germes diphtériques. (Praticioner. Londres. 159, 954, XII, 1947, p. 446 à 451.

31. **Hartley P. and Martin C. J.** — Proc. Royal Soc. Med. London. Sec. Epidemio; stade Med. 13, 277, 1919-1920.

32. **Hendarmin R. et Moewardi.** — Recherche des porteurs de germes par examen des sécrétions nasales et laryngées. (Genecsk Tydschr. V. Nederl indie 80, 1098-1103, 23 avril 1940).

33. **Hertel H.** — Die Bedeuntung der Diphtéria bazillen best immung für die therapie der Diphterie bazillenträger. (Müch med. Wochenschr. Mai 1939, n° 20).

34. **Jacob F.** — Étude expérimentale et clinique sur le Tyrothricine, Paris 1947.

35. **Kaplan I. I.** — Traitement par la radiothérapie.)Radiology, 35, 425, 429, octobre 1940).

36. **Klinzing A.** — Traitement des porteurs de germes diphtériques par préparation à base de vitamine A et de glutathion. (München. Med. Wchnschr 86, 1267-1268, 18 août 1939).

37. **Kœhler G. D.** — Stéri-lisation par l'oxyquinoléïne. (Deutsche Med. Wchnschr 66. 435, 436, 19 avril 1940).

38. **Komer J. A.** — Chimiotherapy and biothérapy, their relation to the prévention and treatment of diseases of the ear, nose and throat. (Arch. Otolaryngo, 18, 28. July 1944).

39. **Labre et Canat.** — Le traitement des porteurs de bacilles diphtériques. (Paris Médical, 1917).

40. **Lachowicz K.** — Nosicielstwo maczugowcow bloniezych uzaleznosci od por roku zwwzglednienem typow. Medyeyna Doswiadezalma I. Spot; t. 23. 22 septembre 1938).

41. **Lanza V. et E. Di Fulio.** — Sulla stérilizazzione dei portatori di bacilli difterici. (Il Poliel, oct. 1939, p. 2.895).

42. **Leconte H.** — La prophylaxie actuelle de la diphtérie. (Thèse de Paris 1298).

43. **Legros J.** — Essai de traitement des porteurs de germes dipthériques par aérosols de sulfapyridine. (Presse médicale, 19 juin 1943).

44 **Legros J.** — Traitement par aérosols de Pénicilline. (Revue Médicale, Liège, 1947, 15 janvier, p. 42-43).

45. **Lerebouillet.** — Stérilisation du naso pharynx des nourrissons porteurs de germes diphtériques. (Congrès Français de Médecine, Montpellier, 1929).

46. **Lerebouillet et Gournay.** — Traitement local des nourrissons porteur de germes diphtériques. (Science médicale pratique. 1er décembre 1929).

47. **Lerebouillet et Gournay.** — Stérilisation du naso pharnyx des nourrissons porteurs de germes diphtériques par

le novar et l'acétylarsan. Société de Pédiatrie, 8 juillet 1930).

48. **Lesbre.** — Destruction des bacilles de Lœffler chez les porteurs sains par inoculations pharyngées de pneumobacille.

49. **Lesbre Ph. et Merle A.** — Intérêt épidémiologique et pratique d'un antagonisme naturel du staphylocoque vis à vis du bacile Lœffler. (Presse Médicale, 25 octobre 1947).

50. **Lisbonne, Deveze, Mlle Labraque Bordenave.** — Traitement des porteurs de germes diphtériques par l'oxyquinoléïne. (Société de Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier. 17 janvier 1930).

51. **Martial, Cathala et Bretton.** — Etude d'une épidémie importante des porteurs de germes diphtériques. (Revue d'Hygiène de Paris, 1916).

52. **Martin.** — Les porteurs de germes diphtériques. (Bulletin Médical, Paris 1919).

53. **Melin K. A.** — Traitement par la pénicilline des enfants allemands et belges. (Brux. Méd. 27, p. 13 à 19, 5 janvier 1947).

54. **Messeri E.** — Bacilli diftérici et Roggi X. (H. Policlin 1939, n° 10, p. 437-38).

55. **Minet P.** — L'acétylarsan et les porteurs de germes diphtériques. (Société Médecine du Nord, mai 1931).

56. **Mitman M.** — The problem of diphtéria carriers. (Journal Ste Med. t. XLV, mai 1937, p. 249).

57. **Monard R.** — Contribution à l'étude du traitement des porteurs de germes dipyhtériques par les rayons X.

58. **Morel et Rispal.** — Porteurs de germes diphtériques et pseudo diphtériques. (Revue d'Hygiène et de Police Sanitaire, Paris 1917, p. 76).

59. **Moss, Guthrie et Marschall.** — Bacilles virulents chez les porteurs de germes. (Bulletin de Johns Hopkins Hosp. 1921, p. 37.

60. **Munchmeyer et Nost.** — Beitrag zur Entheimung du diphtérie bacillentroger. (Medizinische Klinik, 1918, n° 47).

61. **Nissien Yæsh.** — Semaine des Hôpitaux de Paris. (26, IV, 1948).

62. **Nobecourt et Lerebouillet J.** — Fréquence des porteurs de germes diphtériques chez les rougeoleux. Leur désinfection par le Novarsenobenzol. (Société de Pédiatrie du 16 décembre 1930).

63. **Paschlau.** — Nouvelle méthode de traitement des porteurs. des germes diphtériques. (Deutsche Medizinische Woch mai 1935).

64. **Pechdo J.** — Contribution à l'étude des porteurs de germes diphtériques nasaux. Leur stérilisation par désinfection directe du méat moyen chez l'enfant. (Méthode de L. Fabre, Thèse Montpellier 1945).

65. **Périneau.** — La tyrothricine en médecine courante chez les enfants. (Thèse Paris 1948, p. 339).

66. **Piquet et Duffot J.** — L'amygdalectomie chez les porteurs de germes diphtériques. (Presse médicale, 2 octobre 1943, n° 37, p. 538-539).

67. **Popp L.** — Die erfolg-sbewertung von entkeimungswersuchen bei diphteriebazillenträgern unter besonderer Berucksichtigung der pyriferbchandlung. (Müunch med. Wochenschr, p. 91, 21 avril 1944, p. 205-207).

68. **Rammelkamp.** — Use of tyrothricin in the treatment of infections clinical studies. (War. Med. 2. 830, 846, septembre 1942).

69. **Rausch.** — Traitement local des angines diphtériques et des porteurs de germes par le sulfate neutre d'oxyquinoléïne. (Paris 1937, n° 263).

70. **Reilly. .. La tyrothricine.** (Presse Médical, 14 février 1948).

71. **Reineck H.** — Signification et traitement des porteurs de bacilles diphtériques. (Münch. Med. Woch. t. VIII, 2 avril 1934).

72. **Rietti C. T.** — Bacilles de Lœffler chez les porteurs convalescents. (Rev. Soc. Argent. de Biol., 150-155, juin 1940).

73. **Rochaix A. P., Sedillan R., Sohier.** — Traité d'Hygiène.

74. **Rosa A.** — Essais de stérilisation par les sulfamides. Echecs des applications locales. (Bull. Soc. Biol. Sper. 14, p. 630, 632, novembre 1939).

75. **Rosa A.** — Untersuchungen über die jahreszcitlichen schwanlerungen in der Hänfigkeit von trägerm des « C. Diphtérix » unter Beruckrichtigunf des typen sowie des « C. Hofmanü ». Zentralbl Bokt. I. 7. 147. 3 juin 1941, p. 185 à 190).

76. **Roskan J.** — La désinfection des porteurs de bacilles diphtériques. (Thèse de Paris, 1913).

77. **Rouché P.** — Les porteurs de bacilles diphtériques. (Thèse de Paris 1913).

78. **Sacquepée.** — Les porteurs de germes (bacilles diphtériques). (Bulletin de l'Institut Pasteur n° 16, Paris, août 1910).

79. **Schlegel et H. Bœttner.** — Entkeimungsweruche bei Diphterie bazillen trägern Danerausschidern und rekonvalescenten durchcczeungung Künstlichen fiebers. (Münch. Med. Wochenschr, 12 mars 1943, p. 196-198).

80. **Sedaillan et L. Roche.** — Sujets atteints de bronchites chroniques restant des porteurs diphtériques pendant très longtemps. (Lyon médical 167, p. 180, 182, 8 mars 1942).

81. **Sedaillan P. et Vialtel M.** — Le traitement des porteurs de germes diphtériques par la tyrothricine. (Presse médicale, 14 juin 1947).

82. **Sekiya S.** — Treatment of diphtéria carriers. (Japon J. exp. Med., t. 16 août 1938, p. 269-271).

83. **Simon P. A.** — Contribution à l'étude de la désinfection des porteurs de germes diphtériques. (Thèse de Lille, 1932).

84. **Skinner J. W.** — Penicillin in persistent diphteria. Treatment of patients with repcated positive thorat cultures. (U. S. Navy M. Cull, 45; p. 264-266, août 1945).

85. **Stevenin H.** — Les porteurs de germes et la prophylaxie de la diphtérie. (Archives médicales d'Angers, décembre 1917, p. 93).

86. **Terracol J.** — Les sulfamides en oto-rhino-laryngologie. (Paris, Masson 1945).

87. **Thrift G. N.** — Persistent nasal carrier treated with penicillin. (M. Cull, Méditerranean Theatr. operations 3. 19-20 janvier 1945).

88. **Turpin R,. Combet J., Roujeau J. et Seillon R.** — Traitement des porteurs de germes diphtériques par la tyrothricine. (Presse Médicale, 14 juin 1947).

89. **Valli E.** — Endemia difterica e portatori di bacillo diftérico nell ambiente scolatisco murale in relezone ai typi : mite, grave, et intermedio. (oll. Ist Milan, t. 18, 1939, p. 674).

90. **Vernieuwe.** — De la conduite à tenir vis à vis des porteurs de germes diphtériques. (Revue de Laryngologie, d'otologie et de Rhinilogie, 1923).

91. **Visani A.** — Sterillizzazione dei portari di bacilli difterici mediante applicazione locale di anatossina batterica. ,An. Igiene, mai 1941, t. 51, p. 309).

92. **Weinstein L.** — The treatment of acute diphtéria and the chronic carrier state with Penicillin. (The américan Journal of the medical sciences. 213, 3 III, 47, p. 308, 314).

93. **Weaver G. H.** — (J. An. Med. Assn, 76, 831, 1921).

94. **Wœlk H. A.** — Tonsillectomic chez les porteurs diphtéririques.

95. **Wrigth H. D.** — (J. Path and Bact, 52, 129, 1941).

96. **Yu et Towers.** — Vaccine treatment of diphtéria carriers. (Chin. Med. J. T. 53, 1938. P. 553-558).

97. **La Médecine, 1919.** Les porteurs de bacilles diptériques, page 168.

98. **Journal Médical Français.** Traitement des porteurs de germes diphtériques, ocotbre 1921.

99. **Histoire de six porteurs rebelles de bacilles diphtériques.** (Annales de méd., Paris 1924, p. 294).

100. **Bulletin de l'Académie de Médecine de Paris.** Traitement des porteurs de germes diphtériques par l'air chaud. (Paris, 1921, 3 mai).

101. **Dujardin - Beaumetz.** — Compte rendu Société Biologique, 1932 n° 110.

102. **Duliscouet.** — Compte rendu Société Biologique, 30 mars 1935.

103. **Duliscouet et Ballet.** — (La Presse Médicale, 17 août 1935, numéro 66).

104. **Duliscouet.** — (La Presse Médicale, 1° décembre 1943).

105. **Calvet et Lasserre.** — Communication à la Société Médecine de Toulouse, 20 avril 1948.

Table des matières

INTRODUCTION 9

Recherche des porteurs de germes 19

Traitement des porteurs de germes 28

- Isolement 28
- Sérothérapie 30
- Vaccinothérapie 31
- Anatoxithérapie 31
- Germes antagonistes 32
- Air chaud 35
- Rayons X 35
- Rayons U. V. 38
- Tonsillectomie 38
- Antiseptiques banaux 40
- Oxyquinoleïne 41
- Gonacrine 43
- Novarsenobenzol 43
- Acétylarsan 44
- Pyrétothérapie 46
- Désinfection méat moyen 47
- Sulfamides 50
- Pénicilline 53
- Tyrothricine 57

CONCLUSION 67

BIBLIOGRAPHIE 71

Dép. lég. 4me tr. 48. Aa 99

Imp. Toulousaine (R Lion), 2, rue Romiguières